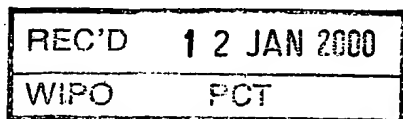


EP99/07711



4



EPO - DG 1

23. 11. 1999

(54)

**Bescheinigung**  
**09/807402**

Die SCHERING AG in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Kombination aus Gestagenen und Zuckern"

am 14. Oktober 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol A 61 K 31/575 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 9. November 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 19848303

Seiler

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

## Kombination aus Gestagenen und Zuckern

Die Erfindung betrifft eine Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem Zucker. Der Zucker stabilisiert das Gestagen dahingehend, daß die Acyloinumlagerung in der Seitenkette an den Atomen  $C_{20}$  und  $C_{21}$  sowie oxidative Zersetzung verhindert wird. Weiterhin umfaßt die Erfindung auch die Verwendung der Kombination als Arzneimittel und Verfahren zur Herstellung von Kombinationen.

### Stand der Technik

- 10 Aus der WO 96 / 02277 (Anmeldetag: 10. Juli 1996) sind Komplexe aus steroidalen Sexualhormonen und Cyclodextrin bekannt. Allein der Komplex aus  $17\alpha$ -Ethinylestradiol und  $\beta$ -Cyclodextrin wird konkret beschrieben.
- 15 In der Publikation WO 96/20209 mit Anmeldetag vom 4. Juli 1996 werden allgemein Gestagene beschrieben. Dabei wird insbesondere auch ein (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion erwähnt. Gestagene werden zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden eingesetzt. Auch läßt sich die Fertilität mit diesen Gestagenen kontrollieren.
- 20 Gestagene mit einer  $\alpha$ -Hydroxyketonstruktur in der Seitenkette unterliegen bei Lagerung einer Acyloinumlagerung. Dabei treten sterische Varianten auf. Diese Umlagerung wird durch viele pharmazeutische Hilfsstoffe (z.B. Lactose, Magnesiumstearat) beschleunigt.
- Darüber hinaus treten Oxidationsreaktionen in verschiedenen Molekülpositionen auf.

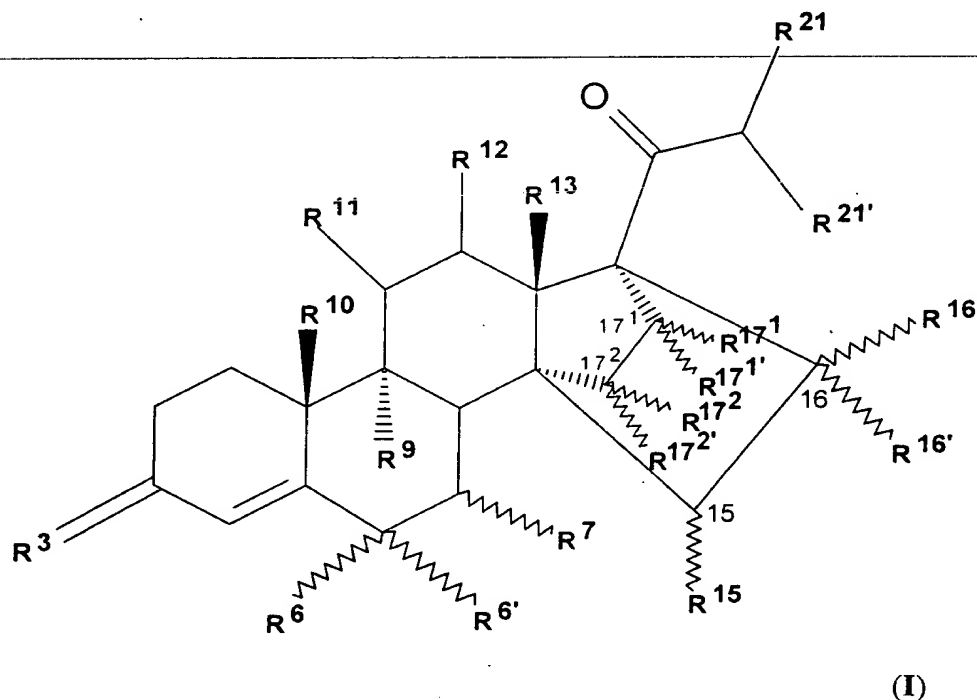
25

### Aufgabe und Lösung

- Es stellt sich somit die Aufgabe, Gestagene, insbesondere (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion gegen Zersetzung durch
- 30 Acyloinumlagerung oder Oxidation zu schützen, ohne die pharmakologische Verträglichkeit und pharmazeutische Bearbeitung negativ zu beeinträchtigen.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem  $\beta$  – Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden,

- 5 wobei die Gestagene 14,17- $C_2$  - überbrückte Steroide sind, die zur Gruppe der Formel I zählen:



10

worin

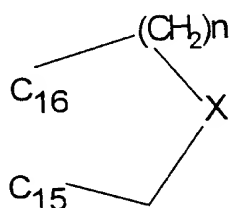
R<sup>3</sup> für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyiminogruppe oder zwei Wasserstoffatome,

R<sup>6</sup> für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständigen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, wobei dann R<sup>6'</sup> und R<sup>7</sup> Wasserstoffatome darstellen, oder aber

15

R<sup>6'</sup> für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, wobei dann R<sup>6'</sup> und R<sup>7</sup> eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen,

- R<sup>7</sup> für einen  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständigen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest, wobei dann R<sup>6</sup> und R<sup>6'</sup> Wasserstoffatome darstellen, oder aber
- R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gemeinsam für eine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständige Methylengruppe und R<sup>6'</sup> für ein Wasserstoffatom oder
- 5 R<sup>6</sup> und R<sup>6'</sup> gemeinsam für eine Ethylen- oder Methylengruppe und R<sup>7</sup> für ein Wasserstoffatom,
- R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,
- R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,
- R<sup>13</sup> für eine Methyl- oder Ethylgruppe,
- 10 R<sup>15</sup> für ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest,
- R<sup>16</sup> und R<sup>16'</sup> unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest oder einen C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenylrest oder gemeinsam für eine C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylidengruppe
- R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> für eine gemeinsame Bindung sowie R<sup>16'</sup> für ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest oder
- 15 R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gemeinsam für einen Ring der Teilformel



- worin  $n = 1$  und  $2$  und  $X$  eine Methylengruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten sowie
- 20 R<sup>16'</sup> für ein Wasserstoffatom,
- R<sup>171</sup> für ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest,
- R<sup>172</sup> für ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest oder einen C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenylrest
- R<sup>171'</sup> und R<sup>172'</sup> jeweils für ein Wasserstoffatom oder für eine gemeinsame Bindung,
- R<sup>21</sup> für ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest,
- 25 R<sup>21'</sup> für ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest oder eine Hydroxygruppe stehen.

Die Schlangenlinien  $\backslash\backslash\backslash\backslash$  in den allgemeinen Formeln der vorliegenden Erfindung bedeuten, daß der betreffende Substituent sich in der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position an dem entsprechenden Kohlenstoffatom befinden kann.

- 5 Bei den vorstehend als mögliche Substituenten genannten  $C_1$ - $C_3$ -Alkylgruppen kann es sich um eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder i-Propyl- und bei den  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppen zusätzlich um eine n-Butyl-, i-Butyl- oder tert.-Butylgruppe handeln. Eine Methyl- oder Ethylgruppe ist in allen Fällen bevorzugt.

- 
- 10 Im Falle des  $C_2$ - $C_4$ -Alkenylrestes für  $R^{16}$ ,  $R^{16'}$  und/oder  $R^{172}$  handelt es sich um einen Vinyl-, Allyl- oder But-3-enylrest; der Vinylrest ist bevorzugt.

### Spezielle Gestagene:

- 15 Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind Kombinationen aus mindestens einem Gestagen und einem  $\beta$  - Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden,

wobei die Gestagene zur Gruppe der Formel I zählen:

in der

- 20  $R^3$  für ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome, und/oder  
 $R^6$  für ein Wasserstoffatom oder für einen  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständigen  $C_1$ - $C_4$ -Alkylrest, wenn  $R^{6'}$  und  $R^7$  Wasserstoffatome darstellen, oder aber  
 $R^{6'}$  für ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder für einen  $C_1$ - $C_4$ -Alkylrest, wenn  $R^{6'}$  und  $R^7$  eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen  
25 und/oder  
 $R^{16}$  und  $R^{16'}$  jeweils für ein Wasserstoffatom, jeweils für eine Methylgruppe oder der eine dieser beiden Substituenten für eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl- oder eine Vinylgruppe und der andere dieser beiden Substituenten für ein Wasserstoffatom stehen, oder beide gemeinsam eine  $C_1$ - $C_3$ -Alkenylgruppe bilden  
30 und/oder  
 $R^{171}$  und  $R^{172}$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe

und/oder

R<sup>171'</sup> und R<sup>172'</sup> jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung  
und/oder

R<sup>21</sup> für ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest sowie R<sup>21'</sup> für ein

5 Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe

stehen,

sowie die anderen Substituenten alle die in Formel (I) angegebenen Bedeutungen  
haben können.

- 10 Mehr bevorzugt sind Kombinationen aus mindestens einem Gestagen und einem  $\beta$  -  
Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch  
Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine  
erhalten werden,

wobei das Gestagen zur Gruppe der folgenden Substanzen zählen:

- 15 14,17-Ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;  
14,17-Ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
14,17-Ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion  
14,17-Ethano-19-norpregna-4,6,15-trien-3,20-dion  
14,17-Ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
- 20 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;  
21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;  
21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion  
21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
- 25 14,17-Etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion;  
14,17-Etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
14,17-Etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;  
21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
- 30 21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;  
21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion  
21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
17<sup>1</sup>-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

- 17<sup>1</sup>-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion  
17<sup>2</sup>-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
17<sup>2</sup>-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
15 $\beta$ ,16 $\alpha$ -Dimethyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
- 5 6-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
6-Chlor -14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
6 $\alpha$ -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;  
6,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
- 
- 15 $\beta$ ,16 $\alpha$ -Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
- 10 6-Chlor-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
16 $\alpha$ -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;  
16 $\alpha$ -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
16 $\alpha$ -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;  
16 $\alpha$ ,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
- 15 21-Hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
16 $\alpha$ -Ethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;  
16 $\alpha$ -Ethenyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;  
16-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion  
(17<sup>1</sup>*R*)-17<sup>1</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
- 20 (17<sup>1</sup>*S*)-17<sup>1</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
(17<sup>1</sup>*R*)-17<sup>1</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
(17<sup>1</sup>*S*)-17<sup>1</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
(17<sup>2</sup>*R*)-17<sup>2</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
(17<sup>2</sup>*R*)-17<sup>2</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
- 25 (17<sup>2</sup>*R*)-17<sup>2</sup>-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
(17<sup>2</sup>*R*)-17<sup>2</sup>,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion  
(17<sup>2</sup>*R*)-17<sup>2</sup>,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
(17<sup>2</sup>*R*)-17<sup>2</sup>,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion  
16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
- 30 16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion  
16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;

- 21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;  
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion  
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;  
5 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;  
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;  
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;  
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;  
10 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion  
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion  
14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion  
14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
15 14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion  
21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion  
21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion  
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
20 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion  
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dion  
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dion  
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dion  
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dion

25

**Wirksamkeit der Kombination:**

- Nach oraler Gabe bildet sich am gastrointestinalen Resorptions - Ort aus dem Komplex aus Gestagen und Zuckerderivat ein Gleichgewicht zwischen dem nicht - dissoziierten  
30 Komplex und den Einzelkomponenten. Dabei wird durch Verdrängung des Gestagens aus dem komplexierenden Zuckerderivat der freie Wirkstoff schnell freigesetzt und gelangt zur Resorption. Das Zuckerderivat hingegen wird nicht resorbiert und unverändert über den Darm ausgeschieden. Die pharmakologische Wirkung des Gestagens ist in WO096/20209 beschrieben.



Im Gestagenrezeptor - Bindungstest auf gestagene Wirkung unter Verwendung von Cytosol aus Kaninchenuterushomogenat und von  $^3\text{H}$ -Progesteron als Bezugssubstanz zeigen das Gestagen eine sehr starke Affinität zum Gestagenrezeptor. Im Schwangerschaftserhaltungstest an der Ratte zeigen die Gestagene der allgemeinen Formel (I) eine sehr hohe gestagene Wirksamkeit.

Zusätzlich zur sehr hohen gestagene Wirksamkeit im Schwangerschaftserhaltungstest zeigen die Gestagene der allgemeinen Formel I im Gegensatz zur bereits bekannten Verbindung 14,17-Ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion aber größtenteils auch nach oraler Gabe eine gute gestagene Wirkung.

Aufgrund ihrer hohen gestagene Wirksamkeit können die Gestagene der allgemeinen Formel (I) beispielsweise allein oder in Kombination mit Estrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Aber auch alle anderen heutzutage für Gestagene bekannten Verwendungsmöglichkeiten stehen dem neuen Komplex offen.

15

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Komplexen in Kontrazeptionspräparaten soll vorzugsweise 0,01 bis 2 mg, berechnet als freies Gestagen pro Tag betragen. Geeignete Dosierungen können routinemäßig bestimmt werden, zum Beispiel durch Bestimmung der Bioäquivalenz gegenüber einem bekannten Gestagen für eine bestimmte Verwendung, beispielsweise eine Menge, die bioäquivalent zu 0,030 bis 0,150 mg Levonorgestrel für die Kontrazeption ist. Diese Eichung gilt auch für die weiteren Angaben der Dosierungen zu den Gestagenen.

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt. Neben der oralen ist z.B. auch eine transdermale Verabreichung möglich.

Als Estrogene kommen vorzugsweise synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol,  $14\alpha,17\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol (WO 88/01275) oder  $14\alpha,17\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 $\alpha,17\beta$ -triol (WO 91/08219) in Betracht.

Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,01 bis 0,05 mg Ethinylestradiol entspricht.

Die neuen Kombination aus mindestens einem Gestagen der Formel I und aus einem  $\beta$ -Cyclodextrin oder  $\gamma$ -Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, können auch in Präparaten zur Behandlung gynäkologischer Störungen und zur Substitutionstherapie eingesetzt werden. Wegen ihres günstigen Wirkungsprofils sind die erfindungsgemäßen Kombinationen besonders gut geeignet zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie. Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 1 bis 20 mg, berechnet als freies Gestagen.

10 Schließlich können die neuen Kombinationen auch als gestagene Komponente in den neuerdings bekannt gewordenen Zusammensetzungen für die weibliche Fertilitätskontrolle, die sich durch die zusätzliche Verwendung eines kompetitiven Progesteronantagonisten auszeichnen, zum Einsatz kommen (H.B. Croxatto und A.M. Salvatierra in Female Contraception and Male Fertility Regulation, ed. by Runnebaum, 15 Rabe & Kiesel - Vol. 2, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group - 1991, Seite 245):

Die Dosierung liegt im bereits angegebenen Bereich, die Formulierung kann wie bei konventionellen OC-Präparaten erfolgen. Die Applikation des zusätzlichen, kompetitiven Progesteronantagonisten kann dabei auch sequentiell vorgenommen werden.

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen Kombinationen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, mit den in der Galenik gebräuchlichen 25 Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmackskorrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

Für die transdermale Applikation sind insbesondere Matrix- oder Membranpflaster 30 geeignet.

Die Kombinationen mit Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch kontinuierlich durch ein intrauterines Freisetzungssystem (IUD) appliziert werden; die Freisetzungsrate der aktiven Verbindung(en) wird dabei so gewählt, daß die täglich freigesetzte Dosis innerhalb der bereits angegebenen Dosierungsbereiche liegt.

Die Herstellung der Gestagene ist in der WO 96/20209 (Publikationsdatum 4. Juli 1996) ausführlich beschrieben.

Bevorzugt ist eine Kombination mit dem Gestagen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion.

5

#### **Cyclodextrine:**

$\beta$  – Cyclodextrin,  $\gamma$  - Cyclodextrin und Derivate dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden, sind beschrieben in J. Pharm. Sci. 74 (1985) S. 987-990 oder Int. J.

10 Pharm. 29 (1986) S. 73-82.

Mehr bevorzugt ist eine Kombination aus einem Gestagen und einem Cyclodextrin, wobei das Cyclodextrin ein  $\beta$ -Cyclodextrin ist.

15 Am meisten bevorzugt ist die Kombination aus dem Gestagen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und dem  $\beta$ -Cyclodextrin.

#### **Vorteile:**

20 Werden Gestagene, insbesondere (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion mit Hilfsstoffen wie Lactose, Maisstärke, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Polyvidon, Hydroxypropylmethylcellulose, Dicalciumphosphat und Maltodextrin vermengt, so ist ein beschleunigter Abbau festzustellen. Hierbei handelt es sich um eine Acyloinumlagerung. Dabei entsteht eine Mischung aus zwei  
25 Paaren von Diastereomeren mit jeweils getauschten Positionen der Ketogruppe und der Hydroxylgruppe am C<sub>20</sub> und C<sub>21</sub> Atom. Von den vier möglichen Strukturen entspricht lediglich eine der zuvor genannten Substanz (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion.

So verringert sich bei einer Lagerung bei 25 °C (60% rel. Feuchte) über 3 Monate der  
30 Gehalt an nicht komplexiertem (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion auf unter 90% des Startwertes, wenn die Substanz (i) entweder mit den Hilfsstoffen Lactose, Maisstärke, modifizierte Maisstärke, Polyvidon 25,000 und Magnesiumstearat (ii) oder mit den Hilfsstoffen mit Mannitol, Hydroxypropylmethylcellulose und Magnesiumstearat tablettiert wird. Auch die

Formulierungen mit den Hilfsstoffen (iii) direkttablettierbares Mannitol oder (iv) mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat oder (v) Glyceryltribehenat zeigen einen vergleichbaren Abbau der Substanz (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion.

- 5 Durch die erfindungsgemäße Kombination (Komplexierung des Gestagens mit  $\beta$ -Cyclodextrin) lassen sich Tabletten erhalten, die trotz Lagerung bei den kritischen Temperaturen einen Wirkstoffgehalt aufweisen, welcher nach 6-monatiger Lagerung bei 40°C, 75% relativer Feuchte im offenen Standglas noch über 90% des Startwertes bleibt.

10

### Weitere Ausführungsformen zu Cyclodextrinen

Vorteilhaft ist eine erfindungsgemäße Kombination, bei der das Cyclodextrin und das Gestagen

- 15 beim  $\beta$  - Cyclodextrin in einem Komplex 1 : n (Gestagen : Cyclodextrin,  $n \geq 1$ ) vorliegt, bevorzugt ist ein Verhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin), und beim  $\gamma$  - Cyclodextrin ebenfalls in einem Komplex 1 : n ( $n \geq 1$ ) (Gestagen : Cyclodextrin) vorliegt, bevorzugt ist ein Verhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin).

Neben der Stabilitätserhöhung läßt sich die Stöchiometrie der Komplexbildung ermitteln.

- 20 Dabei ist offensichtlich, daß die Komplexbildung bei den Komplexen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und  $\gamma$  - Cyclodextrin im Verhältnis 1 : 1 bis 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin) stattfindet. Vorteilhaft ist ein Komplexierungsverhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin).

- 25 Bei dem Komplex aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und  $\beta$  - Cyclodextrin liegt ein Verhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin) vor.

Derartige Komplexe weisen ein zum Teil niedrigeres Löslichkeitsprodukt als das Steroid allein auf. Somit können die Komplexe durch eine Fällungsreaktion (z.B. Copräzipitation) dargestellt werden.

30

### Weitere Ausführungsformen als Arzneimittel

Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Kombination als Arzneimittel. Die Wirkung der Substanzen ist zuvor beschrieben (vgl. WO96/20209).

Mehr bevorzugt ist ein Arzneimittel oder ein pharmazeutisches Präparat, enthaltend einen erfindungsgemäße Kombination einschließlich pharmazeutischer Trägerstoffe und Hilfsstoffe.

5

Noch mehr bevorzugt ist ein Arzneimittel oder pharmazeutisches Präparat enthaltend eine erfindungsgemäße Kombination zur peroralen, oralen, parenteralen, transdermalen, pulmonalen, nasalen, rektalen, vaginalen oder intrauterinen Anwendung.

10

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von erfindungsgemäßen Kombinationen zusammen mit pharmakologischen Hilfs- und Trägerstoffen, die physiologisch verträglich sind, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden. Solche Hilfs- und Trägerstoffe sind in Remington's  
15 Pharmaceutical Science, 15<sup>th</sup> ed. Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania (1980) beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen zeigen die Wirkung in den zuvor genannten Test bei Konzentrationen von 0,1 bis 1000 ng/ml des Gestagens.

20

Für die therapeutische Wirkung ist die geeignete Dosis unterschiedlich und hängt beispielsweise von der verwendeten Kombinationen mit Gestagenen der allgemeinen Formel I, dem Wirt, der Art der Verabreichung und der Art und der Schwere der zu behandelnden Zustände ab. Im allgemeinen sind jedoch bei Tieren zufriedenstellende  
25 Resultate zu erwarten bei täglichen Dosen an Gestagen von 1 bis 3000  $\mu$ g/kg Tierkörpergewicht. Bei größeren Säugetieren, beispielsweise Menschen, beträgt eine empfohlene tägliche Dosis an Gestagen 0,1 bis 200 mg. Bevorzugt sind Werte von 0,3 bis 60mg pro Tag, mehr bevorzugt 1 bis 20 mg pro Tag und am meisten bevorzugt 2 bis 10 mg pro Tag.

30

Die Erfindung liefert weiterhin

- (i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Kombination zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von klimakterische Beschwerden;

- (ii) ein Verfahren zur Behandlung von klimakterische Beschwerden, welches Verfahren eine Verabreichung einer Kombinationsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Kombinationsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;
- 5 (iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von klimakterische Beschwerden, welche Behandlung eine der erfindungsgemäßen Kombinationen und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

#### Die Erfindung liefert weiterhin

- 10 (i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Kombination zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie;
- (ii) ein Verfahren zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie, welches Verfahren
- 15 eine Verabreichung einer Kombinationsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Kombinationsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;
- (iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention
- 20 und Mastodynie, welche Behandlung eine der erfindungsgemäßen Kombinationen und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 1 bis 20 mg, berechnet als freies Gestagen.

25

#### Weitere Ausführungsformen als orales Kontrazeptivum

Die Erfindung umfaßt eine erfindungsgemäße Kombination für die Fertilitätskontrolle.

30

Aufgrund ihrer hohen gestagenen Wirksamkeit können die neuen Kombinationen mit Gestagenen der allgemeinen Formel (I) beispielsweise allein oder in Kombination mit Estrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Aber auch alle

anderen heutzutage für Gestagene bekannten Verwendungsmöglichkeiten stehen den neuen Verbindungen offen.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Kombination in Kontrazeptionspräparaten soll  
5 vorzugsweise 0,01 bis 2 mg pro Tag, berechnet als freies Gestagen betragen.

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt.

10

Als Estrogene kommen vorzugsweise synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol,  $14\alpha,17\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol (WO 88/01275) oder  $14\alpha,17\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 $\alpha,17\beta$ -triol (WO 91/08219) in Betracht.

Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,01 bis 0,05 mg  
15 Ethinylestradiol entspricht.

Schließlich können die neuen Kombinationen auch als gestagene Komponente in den neuerdings bekannt gewordenen Zusammensetzungen für die weibliche Fertilitätskontrolle, die sich durch die zusätzliche Verwendung eines kompetitiven  
20 Progesteronantagonisten auszeichnen, zum Einsatz kommen (H.B. Croxatto und A.M. Salvatierra in Female Contraception and Male Fertility Regulation, ed. by Runnebaum, Rabe & Kiesel - Vol. 2, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group - 1991, Seite 245).

Die Dosierung liegt im bereits angegebenen Bereich, die Formulierung kann wie bei  
25 konventionellen OC-Präparaten erfolgen. Die Applikation des zusätzlichen, kompetitiven Progesteronantagonisten kann dabei auch sequentiell vorgenommen werden.

### Weitere Ausführungsformen als Stabilisierungsverfahren

30

Vorteilhaft ist ein Verfahren zur Stabilisierung eines Gestagens nach der Formel I unter Verwendung von einem  $\beta$  - Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden. Der bevorzugte Komplex aus Gestagen und

Cyclodextrin ist der Komplex aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und  $\beta$  – Cyclodextrin.

5 Bevorzugt ist ein Verfahren zum Komplexieren von einem Gestagen und von einem  $\beta$  – Cyclodextrin oder  $\gamma$  – Cyclodextrin unter Verreiben als Trockenmischung. Röntgenspektren des Pulvers, welches als Trockenmischung hergestellt wurde, zeigen, daß die Komplexierung partiell bereits vorliegt, jedoch noch nicht vollständig vollzogen worden ist. Diese Komplexierung bereits als Trockenmischung ist überraschend.

10 Mehr bevorzugt ist die Darstellung der Komplexe durch Fällungsreaktion, z.B. Copräzipitation, indem zu einer wässrigen Cyclodextrinlösung eine ethanolische Lösung des Gestagens zugetropft wird. Die durch Fällung hergestellten Komplexe aus Gestagenen und Cyclodextrin können vor der Formulierung zum Arzneimittel durch geeignete Vermahlungstechniken, z.B. die der Luftstrahlvermahlung, auf die  
15 gewünschte Partikelgrößenverteilung gebracht werden.

Bevorzugt zur Herstellung der Formulierung ist eine Verkapselung oder Granulierung und anschließende Tablettierung.

Mehr bevorzugt ist ein Verfahren der Direkttablettierung des Komplexes aus einem  
20 Gestagen mit  $\beta$  – Cyclodextrin oder  $\gamma$  – Cyclodextrin unter Zugabe von pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen. Dabei wird auf Granulierungsschritte verzichtet. Ein Granulierungsschritt beinhaltet die Gefahr, daß der Cyclodextrin - Komplex zerstört würde, indem das Steroid aus dem Cyclodextrin - Wirt durch Hilfsstoffmoleküle als Gast verdrängt würde.

25 Es wurde daher eine Direkttablettierung unter Zugabe der Hilfsstoffe mikrokristalline Cellulose, Lactose, Croscarmellose-Na, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat durchgeführt.



### Beispiel

Die Komplexe aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und aus  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin wurden in folgender Weise hergestellt:

- 5 19 mmol des Cyclodextrins wurden in 610 ml 45°C warmem Wasser gelöst und innerhalb von 30 min 7,6 mmol ZK 187226, gelöst in 10 ml Ethanol zugetropft. Mit weiteren 5 ml Ethanol wurde nachgespült, auf Raumtemperatur abkühlen lassen, 24h bei RT gerührt, 2h im Eisbad (2 °C) gerührt und der Niederschlag über eine G2-Fritte abgesaugt. Der erhaltene Komplex wurde anschließend noch 2-mal mit je 50 ml
- 10 Eiswasser und einmal mit eiskaltem Aceton gewaschen. Nach Trocknung im Exsikator über Phosphorpentoxid wurde der Komplex durch Karl-Fischer-Wasserbestimmung, HPLC, DSC und Röntgenpulverdiffraktometrie charakterisiert.

- 15 Die Tatsache, daß selbst nach der vergleichend durchgeführten bloßen Verreibung eine deutliche Veränderung sowohl im Röntgenpulverspektrum als auch in der DSC beobachtet wird, deutet darauf hin, daß eine partielle, aber nicht vollständige Komplexierung bereits bei der Verreibung von (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion mit  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin stattfindet.

- Aus den hergestellten Cyclodextrinkomplexen von (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion wurden nun nach Vermahlung der
- 20 Komplexe Tabletten hergestellt. Für die Tablettierung ist von Bedeutung, daß sie als Direkttablettierung durchgeführt wird, ohne einen Granulierschritt. Ein solcher Granulierprozess würde nämlich die Gefahr beinhalten, daß die Cyclodextrinkomplexe zerstört werden, indem (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-
- 25 4,9,15-triene-3,20-dion aus dem Cyclodextrin Wirt durch Hilfsstoffmoleküle als Gast verdrängt würde.

Es wurde daher eine Direkttablettierung unter Zugabe der Hilfsstoffe mikrokristalline Cellulose, Lactose, Croscarmellose-Na, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat durchgeführt.

- 30 Die hergestellten Tabletten sowie eine aus nicht komplexiertem Wirkstoff hergestellte Formulierung und die Komplexe aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und  $\beta$ - und  $\gamma$ -Cyclodextrin wurden zur Stabilitätsprüfung eingelagert und der Gehalt an (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-

ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion (bei den Tabletten bezogen auf den Sollgehalt von 0,1mg Wirkstoff pro Tablette, bei den Komplexen als Massenprozent) nach 1,5 und 3-monatiger Lagerung bestimmt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 bis 5 dargestellt.

- 5 Die aus den  $\beta$ -Cyclodextrin- und  $\gamma$ -Cyclodextrin-Clathraten zeigen im Vergleich zu den mit unkomplexiertem Wirkstoff hergestellten Tabletten eine deutlich verbesserte Stabilität. Das  $\beta$ -Cyclodextrin-Clathrat zeigt die beste Stabilisierung, ist in guter Qualität herstellbar und auch ökonomisch gegenüber  $\gamma$ -Cyclodextrin zu bevorzugen.
- 10 Aufgrund der Ergebnisse der 3 Monats-Auslagerung ergibt sich für die mit dem Komplex aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und  $\beta$ -Cyclodextrin hergestellten Tabletten eine für eine Marktformulierung ausreichende Stabilität.

15

**Tabelle 1:  $\beta$ -Cyclodextrin-Clathrat Tabletten**

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	97.0% (1.0%)	-	-	-	-	-	-
1.5	97.4% (0.8%)	97.0% (0.6%)	96.7% (0.7%)	95.5% (1.8%)	93.5% (0.9%)	92.9% (0.7%)	89.7% (0.8%)
3	97.0% (0.8%)	97.1% (1.0%)	96.6% (0.7%)	95.2% (0.5%)	91.8% (1.0%)	92.6% (1.2%)	89.0% (1.7%)

**Tabelle 2:  $\gamma$ -CD-Clathrat Tabletten**

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	93.0% (8.3%)	-	-	-	-	-	-
1.5	97.9% (2.6%)	99.4% (2.5%)	98.8% (2.7%)	98.5% (3.6%)	95.1% (7.3%)	90.0% (4.7%)	85.1% (5.1%)
3	99.8% (4.2%)	96.5% (3.9%)	99.9% (5.7%)	97.9% (3.4%)	88.7% (3.0%)	77.1% (4.7%)	79.1% (1.6%)

5

**Tabelle 3: (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion Tabletten**

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	100.1% (0.8%)	-	-	-	-	-	-
1.5	nicht untersucht	90.6% (0.5%)	80.3% (0.3%)	26.6% (0.8%)	27.9% (1.1%)	0.3% (1.7%)	0.1% (14.3%)
3	101.2% (0.5%)	80.1% (0.6%)	63.9% (1.0%)	8.5% (5.2%)	14.1% (4.1%)	0.3% (68.0%)	0.1% (65.6%)

10

**Tabelle 4:** (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion -  $\beta$ -Cyclodextrin-Komplex Gehalt in %

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	12.5% (0.3%)	-	-	-	-	-	-
1.5	12.5% (0.7%)	nicht untersucht	12.5% (0.4%)	nicht untersucht	12.4% (0.9%)	nicht untersucht	12.3% (0.8%)
3	12.5% (0.5%)	nicht untersucht	12.5% (0.3%)	nicht untersucht	12.6% (0.3%)	nicht untersucht	12.3% (0.5%)

5

**Tabelle 5:** (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion -  $\gamma$ -Cyclodextrin-Komplex Gehalt in %

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	13.6% (2.8%)	-	-	-	-	-	-
1.5	13.8% (1.2%)	nicht untersucht	13.7% (0.8%)	nicht untersucht	13.3% (0.5%)	nicht untersucht	12.0% (1.3%)
3	13.9% (2.5%)	nicht untersucht	13.5% (1.3%)	nicht untersucht	13.0% (0.5%)	nicht untersucht	10.0% (1.1%)

10

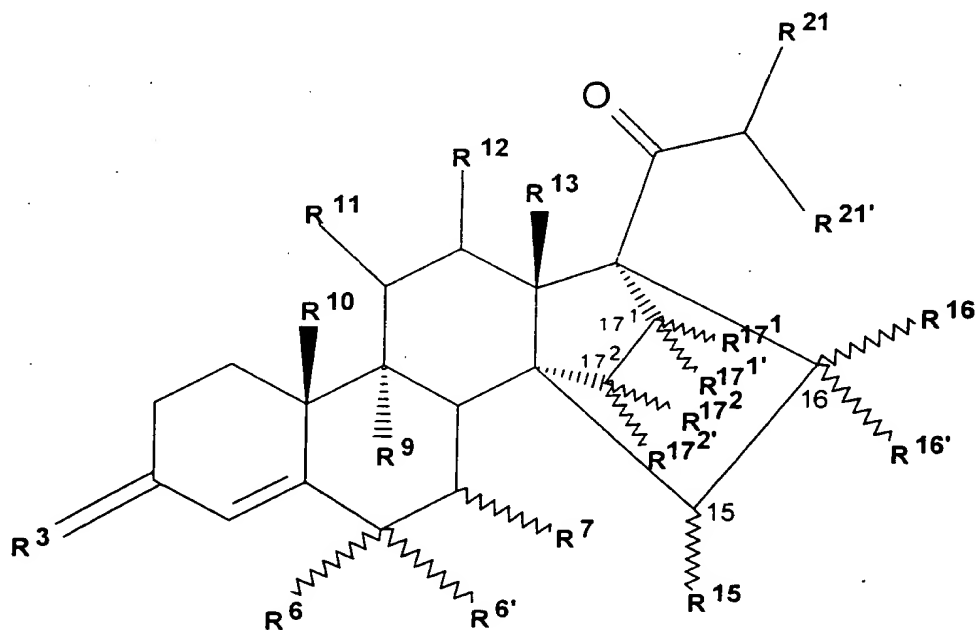
r.F. = relative Luftfeuchte, eingestellt in der Klimakammer

## Patentansprüche

1. Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem  $\beta$  - Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder
- 5 Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden, wobei das Gestagen ein 14,17- $C_2$  - überbrücktes Steroid ist.

2. Kombination nach Anspruch 1, wobei die Gestagene zur Gruppe der Formel I zählen:

10



(I)

15 worin

- $R^3$  für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyiminogruppe oder zwei Wasserstoffatome,
- $R^6$  für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständigen  $C_1$ - $C_4$ -Alkylrest, wobei dann  $R^{6'}$  und  $R^7$  Wasserstoffatome darstellen, oder aber

$R^{6'}$  für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen  $C_1$ - $C_4$ -Alkylrest, wobei dann  $R^{6'}$  und  $R^7$  eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen,

$R^7$  für einen  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständigen  $C_1$ - $C_4$ -Alkylrest, wobei dann  $R^6$  und  $R^{6'}$

5 Wasserstoffatome darstellen, oder aber

$R^6$  und  $R^7$  gemeinsam für eine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -ständige Methylengruppe und  $R^{6'}$  für ein Wasserstoffatom oder

$R^6$  und  $R^{6'}$  gemeinsam für eine Ethylen- oder Methylengruppe und  $R^7$  für ein Wasserstoffatom,

10  $R^9$  und  $R^{10}$  jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

$R^{11}$  und  $R^{12}$  jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

$R^{13}$  für eine Methyl- oder Ethylgruppe,

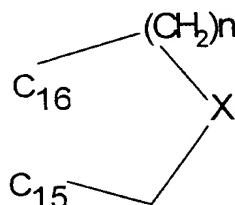
$R^{15}$  für ein Wasserstoffatom oder einen  $C_1$ - $C_3$ -Alkylrest,

$R^{16}$  und  $R^{16'}$  unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, einen  $C_1$ - $C_3$ -Alkylrest

15 oder einen  $C_2$ - $C_4$ -Alkenylrest oder gemeinsam für eine  $C_1$ - $C_3$ -Alkylidengruppe

$R^{15}$  und  $R^{16}$  für eine gemeinsame Bindung sowie  $R^{16'}$  für ein Wasserstoffatom oder einen  $C_1$ - $C_3$ -Alkylrest oder

$R^{15}$  und  $R^{16}$  gemeinsam für einen Ring der Teilformel



20

worin  $n = 1$  und  $2$  und  $X$  eine Methylengruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten sowie

$R^{16'}$  für ein Wasserstoffatom,

$R^{171}$  für ein Wasserstoffatom oder einen  $C_1$ - $C_3$ -Alkylrest,

25  $R^{172}$  für ein Wasserstoffatom, einen  $C_1$ - $C_3$ -Alkylrest oder einen  $C_2$ - $C_4$ -Alkenylrest

$R^{171'}$  und  $R^{172'}$  jeweils für ein Wasserstoffatom oder für eine gemeinsame Bindung,

$R^{21}$  für ein Wasserstoffatom oder einen  $C_1$ - $C_3$ -Alkylrest,

R<sup>21</sup> für ein Wasserstoffatom, einen C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylrest oder eine Hydroxygruppe stehen.

3. Kombination nach Anspruch 2, wobei das Gestagen ein (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion ist.

5

4. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Cyclodextrin ein  $\beta$ -Cyclodextrin ist.

10

~~5. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Cyclodextrin und~~  
das Gestagen

beim  $\beta$  - Cyclodextrin in einem Komplex 1 : n (Gestagen : Cyclodextrin,  $n \geq 1$ ) vorliegt, und

beim  $\gamma$  - Cyclodextrin in einem Komplex 1 : n ( $n \geq 1$ ) (Gestagen : Cyclodextrin) vorliegt.

15

6. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche als Arzneimittel.

7. Kombination nach Anspruch 6 als stabile orale Formulierung.

20

8. Kombination nach Anspruch 6 oder 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden.

9. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche 1 bis 5 für die Fertilitätskontrolle.

25

10. Arzneimittel oder pharmazeutisches Präparat enthaltend eine Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen und Trägerstoffen.

30

11. Arzneimittel oder pharmazeutisches Präparat enthaltend eine Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche zur peroralen, oralen, parenteralen, transdermalen, pulmonalen, nasalen, rektalen, vaginalen oder intrauterinen Anwendung.

12. Verwendung einer Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynie.
- 5 13. Verfahren zur Fertilitätskontrolle unter Verabreichung einer Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 9.
14. Verfahren zur Stabilisierung eines Gestagens nach der Formel I gemäß Anspruch 2 unter Verwendung von einem  $\beta$  - Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin oder
- 10 Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden.
15. Verfahren zum Komplexieren von einem Gestagen nach einem der Ansprüche 1 und 2 und von einem  $\beta$  - Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin unter Verreiben als
- 15 Trockenmischung oder durch Fällungsreaktion, vorzugsweise Copräzipitation.
16. Verfahren der Direkttablettierung von einem Gestagenkomplex nach einem der Ansprüche 1 und 2 mit einem  $\beta$  - Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin unter Zugabe von pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen.



## Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem  $\beta$  – Cyclodextrin oder  $\gamma$  - Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden, wobei das Gestagen ein 14,17-C<sub>2</sub>-überbrücktes Steroid ist. Bevorzugt ist das Gestagen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion). Bevorzugt ist ein  $\beta$ -Cyclodextrin. Die Kombination wird als Arzneimittel zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden und zur Fertilitätskontrolle eingesetzt.

---

